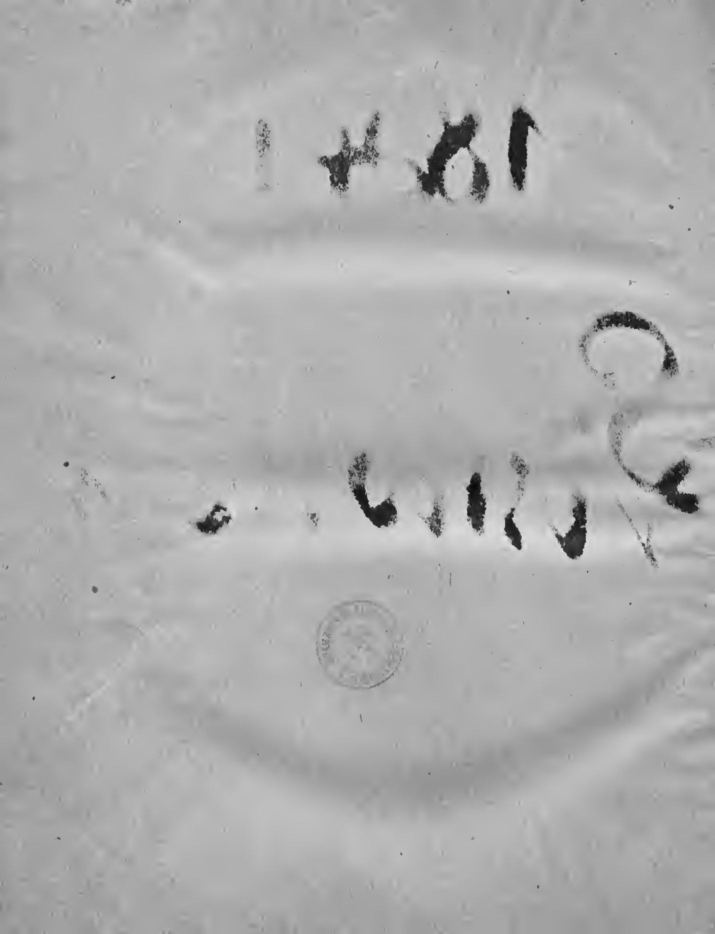
1841

Simonzin



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

A MA BONNE MÈRE.



EDMOND LIMOUZIN.

FAITS

POUR SERVIR A L'HISTOIRE

DES PRÉPARATIONS D'OPIUM.

THÈSE

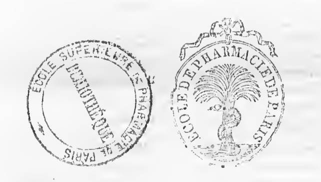
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE PARIS,

le 31 juillet 1841,

PAR F. F. S. EDMOND LIMOUZIN,

DE VERDUN, DÉPARTEMENT DE TARN-ET-GARONNE,

Pharmacien interne des hôpitaux et hospices civils de Paris, membre de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques de la même ville, du Cercle pharmaceutique de Montpellier.



PARIS,

POUSSIELGUE, IMPRIMEUR DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE,

RUE DU CROISSANT-MONTMARTRE, 12.

1841

PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

MM. ORFILA.
DUMÉRIL.

ÉCOLE SPÉCIALE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATEURS.

MM. BOUILLON-LAGRANGE, Directeur.
PELLETIER, Directeur adjoint.
BUSSY, Trésorier.

PROFESSEURS.

MM.	BUSSY.	Chimie.
	GAULTIER DE CLAUBRY.	
	LECANU.	Pharmacie.
	CHEVALLIER.	
	GUIBOURT.	Histoire Naturelle.
	GUILBERT.	
	GUIART.	Botanique.
	CLARION.	
	CAVENTOU.	Toxicologie.
	SOUBEIRAN	Physique.

NOTA. *L'Ecole ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

FAITS

POUR SERVIR A L'HISTOIRE

DES PRÉPARATIONS D'OPIUM.



S'appuyant en grande partie sur la chimie, la pharmacie doit en suivre les progrès, en adopter les découvertes, et modifier comme elle, quand le besoin s'en fait sentir, ses théories et ses procédés opératoires.

(*Pharmacop. franc.*, dernière édition.)

Parmi les substances qui, soit par l'ancienneté de leur usage, soit par leurs grandes propriétés, ont acquis une juste célébrité, il en est peu que l'on puisse comparer à l'opium. Il suffit de jeter les yeux sur les publications scientifiques les plus reculées pour voir qu'il a été l'objet de l'attention des hommes les plus recommandables aux diverses époques de l'histoire de la médecine. Loué avec excès par les uns, blâmé par les autres selon que ses effets s'accordaient plus ou moins bien avec leur manière de voir en médecine, ce n'est que vers la fin du siècle dernier et dans celui où nous sommes qu'on est parvenu à se rendre un compte plus exact de son action et de ses effets.

Les premiers qui employèrent l'opium, croyant que sa propriété narcotique était distincte, indépendante de sa propriété sédative et somnifère, tâchèrent de l'en débarrasser. Privés des lumières de la chimie, ils se servirent de différentes combinaisons qu'ils appelèrent *correctifs*, et qu'ils croyaient propres à combattre la rarefaction que, dans leur supposition, la partie narcotique occasionnait dans les principes volatils du sang; c'est de là que sont nées la plupart des préparations d'opium que l'on connaît.

Les résultats auxquels on est arrivé relativement à la composition

de l'opium étant le fruit d'un grand nombre de travaux publiés depuis plusieurs années, on conçoit que dans le but d'imprimer à la pharmacie une marche nouvelle on ait fait successivement l'application des données de l'analyse, en proposant tantôt de nouvelles formules, tantôt de nouveaux modes opératoires pour les préparations médicamenteuses dont l'opium est la base. Il en est résulté non seulement un grand nombre de préparations opiacées, mais encore un grand nombre de procédés opératoires qui, en faisant conserver à ces préparations la même forme, peut néanmoins les modifier jusqu'à leur faire représenter une composition différente.

C'est sur une question de cette nature que M. le professeur Lecanu a publié, dans le tome XX du *Journal de Pharmacie*, des observations dans lesquelles l'auteur, après avoir énuméré les idées que l'on s'était faites à diverses époques de la nature de l'opium, et par suite combien ont varié les moyens jugés les meilleurs pour le faire servir au traitement des maladies, prend une à une chacune des préparations d'opium usitées, et cherche à démontrer *à priori*, d'après leurs propriétés connues, quels sont ceux de ses principes constituants qui doivent en faire partie, quels sont ceux au contraire que les opérations pratiques doivent éliminer ou seulement modifier.

On conçoit de quelle importance seraient des expériences chimiques dirigées dans le but de savoir non seulement quelles sont les circonstances les plus favorables à la bonne constitution des préparations opiacées, mais encore de déterminer leur composition et leur nature comparées à celles des matières premières elles-mêmes.

Dès lors ce ne serait pas peut-être sans étonnement que l'on verrait si répandu l'emploi de quelques-unes de ces préparations, telles que le laudanum liquide de Sydenham, celui de l'abbé Rousseau et de bien d'autres encore dont le procédé opératoire a été d'abord indiqué sous l'influence d'un ensemble d'idées qui aujourd'hui ne sont plus admissibles; ajoutons toutefois que si une longue pratique semble en avoir consacré l'usage, une autre préparation connue sous le nom d'extrait aqueux d'opium est celle qui de tous les temps a fixé l'attention des praticiens comme offrant le plus de garantie, tant parcequ'elle est la plus simple que parcequ'elle renferme les principes de l'opium dans leur état le plus naturel.

Mais quoique l'opium ainsi préparé offre pour l'emploi médical un plus grand avantage que l'opium naturel, qui est toujours accompagné de matières étrangères, on ne doit pas moins reconnaître que sa composition est spéciale; de plus qu'elle pourra varier selon des circonstances particulières dépendantes tant de la quantité de véhicule employé que de la température à laquelle on aura opéré; qu'enfin l'action ou les effets de cette préparation pourront bien ne pas être

les mêmes en raison de la présence ou de l'absence d'un ou plusieurs principes qu'elle renferme.

Nous avons déjà dit que la plupart des médicaments officinaux dont l'opium était la base avaient été modifiés à diverses époques, de telle manière qu'en faisant varier leur mode de préparation on avait toujours cherché à leur conserver toute l'efficacité qu'ils étaient susceptibles d'offrir : or les différents procédés que l'on trouve décrits dans les anciens auteurs pour la préparation de l'extrait d'opium indiquent assez l'importance que l'on a toujours rattachée à ce produit.

Comme chacun des auteurs qui ont proposé des procédés particuliers ont fait connaître d'ailleurs le but qu'ils se sont proposé, je ne chercherai pas à établir une discussion sur les avantages ou sur les inconvénients qu'ils offraient à l'époque où on les mettait en pratique; j'examinerai au contraire si ceux que l'on recommande aujourd'hui remplissent les conditions suffisantes pour obtenir une préparation conforme aux idées que l'on a actuellement sur la composition de l'opium et sur les propriétés de chacun des principes qui le constituent.

L'opium a été soumis à l'analyse par un grand nombre de chimistes; il contient de

La morphine,
La codéine,
La narcotine,
L'acide méconique,
Un acide brun extractif,
La résine,
L'huile grasse,
La thébaïne ou paramorphine,
La méconine,
La narcéine,
La bassorine,
La gomme,
Le caoutchouc,
Le ligneux.

Des expériences thérapeutiques, faites avec chacun des principes contenus dans l'opium, nous ont appris que la morphine et la codéine étaient principalement ceux que l'on devait chercher à conserver dans l'extrait d'opium; qu'au contraire on devait éviter dans dans cette préparation la résine, l'huile grasse, la narcotine, soit que par elles-mêmes elles fussent sans action sur l'économie animale, soit qu'elles communiquassent à l'extrait des propriétés nuisibles.

Le meilleur procédé que l'on a connu d'abord pour arriver à ce

résultat est celui de Cornet ; c'est le procédé qu'indique le Codex et que l'on suit encore généralement. Plus tard M. Robiquet conseilla de traiter cet extrait par l'éther ; de son côté M. Limouzin-Lamothe avait déjà proposé l'emploi de la poix-résine.

Lorsque le procédé de M. Limouzin-Lamothe, mon oncle, fut publié, il fixa d'abord par son originalité l'attention des hommes compétents. L'auteur n'ayant pas fait d'expériences qui prouvassent qu'ainsi préparé l'extrait d'opium était exempt de narcotine, on ne pouvait en concevoir la valeur que par l'analogie des propriétés que la poix-résine présente avec l'huile grasse et la résine de l'opium existant en combinaison avec cet alcali organique. Des recherches chimiques, faites comparativement sur chacun des extraits préparés par des procédés différents, étaient donc nécessaires pour établir l'avantage que celui de M. Limouzin-Lamothe pouvait offrir dans la pratique médicale. Voici à cet égard les essais que j'ai faits et les résultats que j'ai obtenus.

EXTRAIT D'OPIUM DU CODEX.

50 grammes d'extrait d'opium préparé selon le Codex, mais desséchés, ont été pulvérisés et mis en contact avec de l'éther sulfurique pendant 48 heures; au bout de ce temps, l'éther décanté et évaporé a fourni un résidu de narcotine cristallisée et d'huile grasse de couleur brune pesant 20 centigrammes.

Persuadé que l'éther sulfurique n'avait enlevé à l'opium une aussi petite quantité de narcotine qu'en raison du peu de contact qui existait entr'eux, j'ai repris l'opium par l'eau distillée, et j'ai ajouté une nouvelle quantité d'éther sulfurique égale à la première; après 48 heures de contact, facilité par une agitation de temps en temps renouvelée, j'ai décanté le liquide éthéré dans une capsule préalablement tarée; le résidu de l'évaporation, en tout semblable à celui que j'avais obtenu dans la première opération, a pesé 1 gramme 10 centigrammes. J'ai repris la solution aqueuse d'opium, et, après avoir élevé convenablement la température, j'y ai versé de l'ammoniaque par petites portions, tant qu'il s'y est formé un précipité. La liqueur abandonnée au refroidissement a laissé se déposer une matière brune qui, lavée et desséchée, a pesé 15 grammes 20 centigrammes; ce dernier précipité a été placé dans un matras dans lequel j'ai versé ensuite huit fois son volume d'éther sulfurique; après 48 heures de contact, avec agitation de temps à autre, j'ai décanté; la solution soumise à l'évaporation a laissé un résidu peu coloré pesant 1 gramme.

Matière sur laquelle l'éther sulfurique est resté sans action, 14 grammes 20 centigrammes; substances dissoutes par l'éther sulfurique, 2 grammes 10 centigrammes.

EXTRAIT D'OPIUM DE M. ROBIQUET.

J'ai pris 50 grammes d'extrait d'opium du Codex, desséché, le même qui m'avait servi dans les expériences précédentes, je les ai dissous dans l'eau distillée, et j'ai ajouté à la dissolution une suffisante quantité d'éther sulfurique; et lorsque après avoir suivi les indications données par l'auteur de ce procédé les dissolutions éthérées n'ont plus fourni de résidu par l'évaporation, j'ai chauffé suffisamment la solution aqueuse dans laquelle j'ai versé assez d'ammoniaque pour déterminer la formation du précipité, lequel séparé par le repos, lavé et séché, a pesé 15 grammes 25 centigrammes. Ce précipité, traité par l'éther comme dans l'expérience précédente, a fourni une solution éthérée qui, abandonnée à l'évaporation dans une capsule préalablement tarée, a fourni un résidu pesant un gramme.

Matière sur laquelle l'éther sulfurique est resté sans action, 14 *grammes* 5 *centigrammes*; *substances dissoutes par l'éther*, 1 *gramme*.

EXTRAIT D'OPIUM DE M. LIMOUZIN-LAMOTHE.

Avant de faire connaître les résultats que m'a fournis l'examen de cet extrait, je dois tout d'abord indiquer que ce n'est point le procédé que l'on trouve décrit dans le *Journal de Pharmacie*, tome V, que j'ai suivi pour le préparer, mais bien le procédé suivant que j'ai toujours vu mettre en pratique par M. Limouzin-Lamothe lui-même.

Ce procédé consiste à prendre l'extrait d'opium du Codex, à le dissoudre dans une suffisante quantité d'eau de pluie pour que la dissolution ait une consistance sirupeuse; on y ajoute une quantité de poix-résine égale au quart de l'extrait employé. La matière résineuse ne tarde pas à se ramollir; alors avec une spatule on agite le mélange en ébullition pendant dix minutes environ; cela fait, on le laisse refroidir et on enlève la résine, qui, d'abord peu consistante, ne tarde pas à devenir cassante. On concentre ensuite l'extrait d'opium jusqu'en consistance requise.

50 grammes de cet extrait sec ont été dissous dans l'eau distillée; dans cette dissolution j'ai versé de l'éther sulfurique, qui, après être resté en contact pendant quarante-huit heures et agitée de temps en temps, a fourni une dissolution qui, décantée et évaporée, a laissé un résidu pesant 10 centigrammes.

La dissolution aqueuse chauffée et traitée par l'ammoniaque a fourni un précipité grenu très peu coloré qui, lavé et séché, a pesé 13 grammes 40 centigrammes. Ce précipité, repris par l'éther sulfu-

rique, avec lequel il est resté en contact pendant quarante-huit heures, l'agitation étant souvent renouvelée, a fourni une dissolution éthérée qui, soumise à l'évaporation, n'a laissé que des traces de résidu.

Matière sur laquelle l'éther sulfurique est resté sans action, 13 *grammes* 40 *centigrammes. Matière dissoute par le véhicule*, 10 *centigrammes.*

En comparant les résultats des expériences que je viens de décrire on ne tarde pas à s'apercevoir que, si la quantité de narcotine et d'huile grasse est nulle ou presque nulle dans l'extrait d'opium préparé par la résine, il existe aussi une différence en moins quant à la quantité de morphine brute qui a été obtenue ; mais cette différence semble s'expliquer tout naturellement lorsqu'on saura que la morphine obtenue dans ce dernier cas est peu colorée, et par conséquent exempte de cette matière grasse noirâtre qui l'accompagne toujours dans les autres circonstances, et qui se précipite sous forme floconneuse dès la première affusion d'ammoniaque que l'on fait dans les dissolutions aqueuses d'opium. C'est dans la difficulté que l'on éprouve dans la purification de la morphine obtenue dans les circonstances ordinaires que je puise le motif de faire valoir l'action de la résine sur l'extrait d'opium comme facilitant l'extraction de la morphine exempte de narcotine.

Si après avoir décrit la préparation de l'extrait d'opium par la poix-résine, je n'ai point énoncé les propriétés physiques de cet extrait, c'est que l'appréciation en a été faite dans le *Journal de Pharmacie* par M. Henry. Je rappellerai seulement qu'en le comparant à l'extrait d'opium du Codex, on remarque qu'il a une couleur moins brune, que leur saveur est la même, que son odeur est beaucoup plus faible et nullement désagréable ; considérations qui, jointes aux modifications qu'il a éprouvées, permet d'en étendre l'emploi dans la pratique médicale.

Je ne doute pas qu'il eût été important d'examiner aussi l'extrait d'opium que l'on obtient après avoir pilé fortement l'extrait d'opium ordinaire avec la poix-résine pulvérisée, comme aussi de séparer de la résine les matières dont celle-ci s'est emparée dans le contact qui a eu lieu à chaud comme à froid ; mais ce sont là des expériences que je n'ai pu entreprendre, et dont je regrette de ne pouvoir soumettre les résultats à la bienveillante autorité des savants professeurs de l'Ecole de Pharmacie de Paris.

SYNTHÈSES

DE PHARMACIE ET DE CHIMIE

PRÉSENTÉES ET SOUTENUES A L'ÉCOLE DE PHARMACIE.

SIROP DE PAVOT BLANC.

(*Sirop Diacode.*)

SYRUPUS CUM PAPAVERE.

℞. Extrait alcoolique de Pavot (*Extractum Papaveris alcoole paratum*). 5,33
Eau pure (*Aqua pura*). 32
Sirop simple (*Syrupus simplex*). . . . 1000

Faites dissoudre l'extrait dans l'eau; filtrez la dissolution, ajoutez-la au sirop bouillant, et faites cuire en consistance de sirop.

Trente grammes de ce Sirop de Pavot contiennent trente centigrammes d'extrait.

VIN D'OPIUM COMPOSÉ.

(*Laudanum liquide de Sydenham.*)

VINUM CUM OPIO COMPOSITUM.

℞. Opium choisi et coupé en morceaux (*Opium electum*) 64
Safran incisé (*Crocus sativus*). 32

Cannelle concassée (*Laurus cinnamomum*)	. . .	4
Girofles concassés (*Caryophyllus arom.*)	. . .	4
Vin de Malaga (*Vinum malacense*)	. . . .	500

Mettez le tout dans un matras; faites macérer pendant quinze jours; passez, exprimez fortement, et filtrez.

N. B. 20 gouttes de ce médicament pèsent 8 décigrammes et représentent 5 centigrammes d'extrait d'opium.

VIN D'OPIUM OBTENU PAR LA FERMENTATION.

(Opium ou Laudanum de Rousseau.)

VINUM OPII FERMENTATIONE PARATUM, DICTUM LAUDANUM ABBATIS ROUSSEAU.

℞. Opium choisi (*Opium electum*)	. . . .	125
Miel blanc (*Mel Album*)	. . . .	375
Eau chaude (*Aqua calida*)	. . . .	1874
Levure de bière fraîche (*Spuma cerevisiæ*)	. .	8

Delayez séparément le miel et l'opium dans l'eau chaude; mélangez les liqueurs; ajoutez-y la levure de bière et laissez digérer dans un lieu dont la température soit d'environ 30 degrés, pendant un mois au moins, jusqu'à ce que la fermentation soit terminée.

Passez avec expression, filtrez et distillez à la chaleur du bain-marie, pour retirer 500 grammes de liqueur alcoolique, que vous distillerez de nouveau pour en avoir 375 grammes, que vous ramènerez à 140 grammes par une troisième distillation.

Prenez d'autre part la liqueur qui forme le résidu de la première distillation; evaporez-la au bain-marie jusqu'à ce qu'elle pèse 315 grammes; ajoutez-y l'alcool opiacé; mélangez exactement filtrez, s'il est necessaire, et conservez pour l'usage.

N. B. 20 gouttes de ce Laudanum correspondent à environ 14 centigrammes d'Extrait d'opium

---

EXTRAIT D'OPIUM.

EXTRACTUM OPII.

℞. Opium choisi (*Opium electum*)	. . . . .	500

Coupez l'opium par tranches et versez dessus 3 kilogrammes d'eau

distillée froide; au bout de douze heures, malaxez l'opium avec les mains, et après douze nouvelles heures de macération passez sur une toile et exprimez; soumettez le marc à une nouvelle macération dans six parties d'eau froide, et passez encore avec expression ; décantez les liqueurs et évaporez-les au bain-marie jusqu'en consistance d'extrait; versez sur cet extrait 4 kilogrammes d'eau froide ou environ seize fois son poids; agitez de temps en temps pour faciliter la dissolution; passez les liqueurs et faites-les évaporer jusqu'en consistance d'extrait pilulaire.

EXTRAIT D'OPIUM PAR LA RÉSINE.

EXTRACTUM OPII RESINA PARATUM.

On ne trouve pas dans le Codex le *modus faciendi* de cette préparation ; voici celui que l'on trouve dans le Journal de Pharmacie, et que MM. Guibourt et Soubeyran rapportent chacun dans son Traité de pharmacie :

« On bat dans un mortier 4 parties d'extrait aqueux d'opium et 1 partie de poix-résine. Quand le mélange est bien intime on le ramollit peu à peu avec de l'eau bouillante pour le liquéfier. On ajoute 16 nouvelles parties d'eau et l'on fait évaporer à moitié. On remplace l'eau qui s'est évaporée par un poids semblable d'eau froide ; on laisse refroidir, on filtre et on évapore en consistance d'extrait. »

NARCOTINE.

NARCOTINA.

Pour se procurer la narcotine on prend le marc d'opium épuisé par l'eau provenant de la préparation de la morphine; on le fait bouillir avec de l'acide acétique à 2 ou 3 degrés; on passe, on filtre la liqueur et on la précipite par l'ammoniaque On purifie la narcotine qui se précipite en la dissolvant à chaud dans de l'alcool fort auquel on ajoute un peu de charbon animal; on filtre bouillant, et la narcotine cristallise par le refroidissement.

MORPHINE.

MORPHINA.

℞. Opium brut (*Opium*). 500
Ammoniaque liquide (*Ammonia aquâ soluta*). . Q.S.

Epuisez l'opium par l'eau froide de toutes ses parties solubles dans ce véhicule : quatre traitements consécutifs faits en employant chaque fois dix parties d'eau pour une d'opium suffisent pour cela si l'on a soin de faire macérer l'opium pendant quelques heures, et de le malaxer entre les mains. Filtrez les liqueurs, évaporez-les pour les réduire au quart de leur volume. Ajoutez-y alors de l'ammoniaque, assez pour rendre la liqueur très sensiblement alcaline. Faites bouillir pendant quelques minutes en maintenant toujours un léger excès d'ammoniaque.

Par le refroidissement la morphine encore impure et fortement colorée se précipitera en cristaux grenus qu'on lavera avec de l'eau froide.

Réduisez en poudre cette morphine colorée, mettez-la à macérer dans de l'alcool à 24° Cart. (65 cent.); après 2 heures de macération décantez le liquide alcoolique, faites dissoudre dans de l'alcool à 33° Cart. (85 cent.) bouillant la morphine restante et déjà en grande partie décolorée par l'alcool froid; ajoutez à la dissolution un peu de noir animal, et filtrez; par refroidissement la morphine cristallisera en aiguilles incolores.

En cet état la morphine retient toujours une certaine quantité de narcotine. Pour l'en dépouiller on la fera bouillir avec de l'éther sulfurique dans un ballon à long col surmonté d'un réfrigérant.

La morphine pure est blanche, cristalline, soluble dans l'alcool bouillant, soluble à froid dans une solution faible de potasse caustique : placée sur une lame de platine chauffée au rouge elle doit brûler sans laisser de résidu; par son contact avec le perchlorure de fer elle prend une couleur bleue très foncée; elle rougit fortement par l'acide nitrique concentré; elle peut se combiner avec la plupart des acides.

CHLORHYDRATE DE MORPHINE.

(*Muriate de morphine.*)

CHLORHYDRAS MORPHICUS.

℞. Morphine (*Morphina*) 8
Acide chlorhydrique (*Acidum chlorhydricum*). Q. S.

Réduisez la morphine en poudre fine; délayez-la dans une petite quantité d'eau chaude, ajoutez-y l'acide chlorhydrique étendu de trois à quatre parties d'eau, en quantité nécessaire seulement pour dissoudre la morphine.

Évaporez la liqueur à une douce chaleur jusqu'à ce qu'elle ait acquis la consistance d'un sirop très clair, et placez-la dans un lieu frais pendant vingt-quatre ou trente-six heures. Le chlorhydrate de morphine cristallisera; mettez les cristaux à égoutter, et desséchez-les entre des feuilles de papier Joseph à une température de 24 à 30 degrés.

Cent parties de chlorhydrate représentent 90 de morphine cristallisée.

